ii. - 1903

GLASGOW UNIVERSITY LIBRARY

Weitere Beiträge zur näheren Kenntniss der inotropen Wirkungen der Herznerven.

Von

Th. W. Engelmann.

Separat-Abzug aus

Archiv für Anatomie und Physiologie.

Physiologische Abtheilung.

1902.

C

Weitere Beiträge zur näheren Kenntniss der inotropen Wirkungen der Herznerven.

Von

Th. W. Engelmann.

1. Einleitung.

Jeder Versuch, ein tieferes Verständniss der inotropen Wirkungen der Herznerven zu gewinnen, wird in erster Linie der Thatsache Rechnung tragen müssen, dass das Herz keine im gewöhnlichen Sinne motorischen Nerven erhält. Der allgemeine Sprachgebrauch bezeichnet als motorische Nerven solche, deren Erregung — genügende Reizstärke, erhaltenes Leitungsvermögen der Nervenfasern, Erregbarkeit der Muskelsubstanz vorausgesetzt — mit Nothwendigkeit eine Contraction des zugehörigen Muskels auslöst: jeder Reizung des Nerven folgt nach einem Latenzstadium von bestimmter Dauer eine Zusammenziehung. Niemand ist es bisher gelungen, eine derartige Abhängigkeit zwischen Reizung eines Herznerven und Contraction von Herzmuskelfasern nachzuweisen. Das, was die Herznerven vermögen, ist: Beeinflussung der Anspruchsfähigkeit der Herzmuskeln für die natürlichen und künstlichen Reize (bathmotrope Wirkungen), Beeinflussung des Tempos der automatischen Reizerzeugung (chronotrope Wirkungen), Aenderung des Leitungsvermögens der Muskelwand für die motorischen Reize (dromotrope Wirkungen) und Stärkung oder Schwächung der mechanischen Leistungsfähigkeit der Herzmusculatur (inotrope Effecte).

Bei den inotropen Wirkungen, die uns an dieser Stelle ausschliesslich beschäftigen werden, sollte es sich nach einer bis vor nicht langer Zeit allgemein verbreiteten Annahme um eine indirecte Beeinflussung der Herzmuskelfasern handeln. Es sollten die vom Gehirn und Rückenmark kommenden Nerven zu intracardialen Ganglienzellen treten, deren peripherische Ausläufer die angeblich in den Herzganglien, automatisch oder reflectorisch, erzeugten motorischen Impulse den einzelnen Muskelfasern zuführen sollten. Die durch Reizung der extracardialen Nerven zu erzielenden positiv- und negativ-inotropen Wirkungen sollten die Folge von Verstärkung oder Schwächung der in den Ganglienzellen erzeugten motorischen Reize sein

Die Unhaltbarkeit dieser Vorstellungen ist inzwischen bekanntlich durch die Auffindung zahlreicher neuer morphologischer wie physiologischer Thatsachen genügend dargethan worden. Unter den für die Erklärung der inotropen Nervenwirkungen wichtigen Thatsachen dürfte an Bedeutung obenan stehen die von Bowditch entdeckte, seit seinen und Kronecker's grundlegenden Arbeiten allgemein anerkannte Unabhängigkeit der Grösse und Kraft der Herzsystolen von Art und Stärke der Reize. Zwar wurde diese Unabhängigkeit zunächst nur für die Kammermusculatur erwiesen, aber sie gilt — entgegen einer früher von Nuel[1] zur Discussion gestellten Vermuthung — ebenso für die Vorkammern der Wirbelthierherzen. Auch in den Vorkammern zieht sich jedes Stück der Wand normaler Weise auf einen beliebigen künstlichen Reiz entweder gar nicht oder so stark zusammen, wie es sich im gegebenen Augenblick überhaupt contrahiren kann. Hiernach kann Stärkung oder Schwächung der Systolen niemals von einer Aenderung der Stärke der motorischen Reize herrühren, niemals also auch ein inotroper Effect der Reizung extracardialer Nerven durch Modification angeblich von motorischen Ganglienzellen im Herzen ausgehender Bewegungsreize erklärt werden.

Es muss sich in allen Fällen hierbei um eine Beeinflussung der Leistungsfähigkeit der Muskelelemente handeln. Dabei ist es zunächst gleichgültig, ob diese Beeinflussung der Muskelzellen eine directe, ohne Vermittelung von intracardialen Ganglienzellen erfolgende, oder eine indirecte, durch zwischen extracardiale Nerven und Muskeln eingeschaltete Ganglienzellen zu Stande kommende Wirkung ist. Wäre letzteres der Fall, was nach den neuesten gründlichen mikroskopisch-anatomischen Untersuchungen von F. B. Hoffmann[2] nicht unwahrscheinlich ist, so würden die von diesen Ganglienzellen zu den Muskeln ziehenden Nervenfasern doch jedenfalls nicht motorische im gewöhnlichen, oben definirten Sinne sein, sondern müssten in specifischer, erst näher zu ergründender Weise die Leistungsfähigkeit der Muskelsubstanz modificiren, also eine nach meiner Bezeichnung primär-inotrope Function haben.

Wenn man einwenden wollte, wie neuerdings allen Ernstes geschah[3], dass die Eigenthümlichkeit der Herzmuskelfasern, entweder maximal oder

[1] Nuel, Ueber den Einfluss der Vagusreizung auf die Herzcontraction beim Frosche. Pflüger's *Archiv*. 1874. Bd. IX. S. 101.

[2] F. B. Hoffmann, Das intracardiale Nervensystem des Frosches. *Archiv f. Anat. u. Entw.* 1902. S. 54—114. Taf. III—IV.

[3] E. v. Cyon, Myogen oder neurogen? Pflüger's *Archiv*. Bd. LXXXVIII. 1901. S. 260. Die Kritik, welche der Verf. in diesem Aufsatz an der myogenen Theorie, ihren Vertretern und deren Methodik übt, ist in so erregtem Tone gehalten, so überreich an offenkundigen Entstellungen von Thatsachen und Meinungen Anderer, dabei so evident ohne eigene Kenntniss und ohne Verständniss der neueren Methodik geschrieben, dass eine Erwiderung weder im sachlichen noch im persönlichen Interesse

gar nicht zu reagiren, nur für künstliche Reize gelte, für die natürlichen Reize aber nicht, so dürfte man solchen Einwand schon von vornherein als einen ad hoc erfundenen ablehnen. Es kann keine einzige Thatsache zu seiner Begründung angeführt werden. Da für elektrische wie für mechanische, für thermische wie für chemische Reizung der Herzwand jenes Gesetz von Bowditch gilt, muss seine Gültigkeit auch für den physiologischen Reiz angenommen werden, so lange nicht genügende Gegenbeweise geliefert werden. Dazu ist aber nicht nur keine Aussicht vorhanden, sondern es lässt sich vielmehr die Gültigkeit jenes Gesetzes auch für die normalen Erregungen direct experimentell beweisen.

Man kann, wie ich schon früher in diesem Archiv[1] näher beschrieben habe, bespielsweise die Stärke der physiologischen motorischen Reize im Herzen bis an die Grenze ihrer Wirksamkeit schwächen, ohne dass die von ihnen ausgelösten Systolen eine Schwächung erleiden. Wenn ich ein klopfendes Froschherz in der Atrioventricularfurche so weit zuklemme, dass die Leitung der motorischen Reize von den Vorkammern zur Kammer so stark herabgesetzt wird, dass eine kaum messbare Steigerung des Klemmendrucks sie völlig aufheben würde, so darf ich nicht annehmen, dass in solchem Falle die durch die geklemmte Stelle sich fortpflanzenden, von der Vorkammer kommenden physiologischen Reize den Ventrikel ungeschwächt erreichen. Sie werden ausserordentlich geschwächt sein müssen. Trotzdem zeigen die Kammercontractionen in solchem Falle nicht die geringste Abnahme ihrer Grösse und Kraft. Dasselbe gilt für alle anderen Abschnitte der Herzwand. Theilte ich die Vorkammern durch die Klemme in ein proximales und ein distales Stück, so hatte diese Quetschung auf die Grösse und den Umfang der Contraction des distalen Stückes keinen Ein-

---

nutzbringend erscheint. Die missverständliche Beurtheilung, welche meine eigene Stellung zur Herzphysiologie durch v. Cyon erfährt, liegt, glaube ich, grossentheils darin begründet, dass für den Autor das Herz weseutlich nur als Motor des Blutes Interesse hat, während es mir zunächst auf ein Verständniss des Herzens als Nerv-Muskelapparat ankam, ohne specielle Rücksicht auf seine Bedeutung für den Blutstrom. Mit demselben Rechte wie das Nerv-Muskelpräparat des Frosches seit Galvani zur Erforschung der Lebensvorgänge in den willkürlichen Muskeln und Nerven gedient hat, darf das Froschherz als klassisches Object für das Studium der physiologischen Eigenschaften der Herzmuskeln und -nerven und ihrer gegenseitigen Beziehungen bezeichnet und benutzt werden. Ein volles Verständniss der Rolle, welche das Herz für den Kreislauf spielt, erscheint mir ausgeschlossen, wenn man nicht zuvor die letztere Aufgabe löst. Dazu bedarf es natürlich noch ganz anderer Methoden, als der blossen Untersuchung des Blutdruckes und Blutstromes, welche dagegen ihrerseits für das Studium des Herzens als Motor des Kreislaufes immer den höchsten Werth behalten werden.

[1] Th. W. Engelmann, Die Unabhängigkeit der inotropen Nervenwirkungen von dem Leitungsvermögen des Herzens für motorische Reize. *Dies Archiv.* 1902. Physiol. Abthlg. S. 103.

fluss: sie blieben maximal, so lange überhaupt der vom proximalen Stück herkommende physiologische Reiz noch durch die gequetschte Stelle hindurch konnte. Ja es konnten gleichzeitig durch Vagusreizung die Contractionen des proximalen Stückes der Atrien, bezüglich, bei Abklemmung zwischen Kammer und Vorkammern, die Vorkammersystolen bis zur Unmerklichkeit geschwächt werden, ohne dass die Contractionen der jenseits der Klemme befindlichen Partien der Herzwand eine Schwächung erlitten hätten.[1] Es ist ja auch schon längst bekannt, dass die Kammer mit ungeschwächter Kraft weiter pulsiren kann, wenn die Vorkammern durch negativ-inotrope Vaguswirkung anscheinend völlig gelähmt sind. Ebenso, dass — wie ich im Anschluss an Biedermann's Versuche an willkürlichen Muskeln zeigte — die Vorkammern durch Wasser ihrer Contractilität völlig beraubt werden können, ohne dass die vom Sinus her durch die Vorkammern hindurch ausgelösten Kammerpulse im Geringsten geschwächt werden. Es ist ganz unzulässig, anzunehmen, dass die tiefgreifende Schädigung der Vorhofswände durch das Wasser ohne schwächenden Einfluss auf die durch sie hindurch zur Kammer fortschreitenden motorischen Erregungen geblieben sein sollte.

Schädigt man das Sinusgebiet durch örtliche starke Erhitzung mit dem Thermokauter oder durch Bepinseln mit differenten Lösungen, z. B. Galle, so weit, dass die automatischen Pulsationen des Sinus und der grossen Hohlvenen zwar noch — wenn auch in anderem Tempo — fortdauern, aber doch jedenfalls äusserst geschwächt sind, so bleiben gleichzeitig die vom geschädigten Sinusgebiet aus erregten Vorkammer- und Kammersystolen völlig ungeschwächt und in ihrem zeitlichen Verlauf unbeeinflusst.

Hiernach bedarf es auch für den Fernerstehenden keiner weiteren Beweise, dass Form und Stärke auch der physiologischen motorischen Reize einen Einfluss auf Stärke und Verlauf der Herzmuskeln nicht besitzen. Dies Ergebniss gilt selbstverständlich, gleichviel ob die Erzeugung der automatischen motorischen Erregungen und ihre Leitung im Herzen auf neurogenem, oder, was ich für bewiesen halte, auf myogenem Wege erfolgen.

Wir dürfen also ganz allgemein den Satz aussprechen: jede beliebige inotrope Wirkung, d. h. jede beliebige Aenderung in Kraft, Grösse und zeitlichem Verlauf der einzelnen Herzmuskelcontractionen, rührt nicht von Aenderungen der die Contractionen auslösenden **Reize**, sondern von Aenderungen der Leistungsfähigkeit der **Muskelfasern** her.

Welcher Art nun die von den Herznerven ausgeübten inotropen Wirkungen sind, welche von den Nervenenden ausgehenden Processe die

[1] Diese wichtige Thatsache ist, wie ich leider a. a. O. übersehen habe, unabhängig von mir auch von F. B. Hoffmann beobachtet worden. Pflüger's *Archiv.* 1898. Bd. LXXII. S. 443. Taf. VIII, Fig. IV.

Leistungsfähigkeit der Muskelzellen modificiren, bleibt zu untersuchen. Chronotropen Ursprunges können jene Wirkungen nicht sein, da sie, wie schon Nuel fand, unter Umständen ohne jede Aenderung der Pulsfrequenz auftreten. Mit den von mir als secundär-inotropen bezeichneten Nervenwirkungen, welche chronotropen Ursprunges zu sein pflegen, d. h. von Aenderung der Pausendauer herrühren, haben sie, soweit ihre Ursache in Betracht kommt, demnach nichts zu schaffen. Dass sie nicht dromotropen Ursprunges sind, d. h. auf Aenderungen im Längs- oder Querleitungsvermögen der Muskelfasern für die motorischen Impulse beruhen, habe ich in meiner vorigen Abhandlung gezeigt. Sie können auch nicht von bathmotropen, d. h. von Aenderungen in der Anspruchsfähigkeit der Muskeltheilchen für die natürlichen motorischen Reize herrühren, schon darum nicht, weil diese Aenderungen häufig gleichzeitig entgegengesetzten Vorzeichens sind und überhaupt keine constanten Beziehungen zur mechanischen Leistungsfähigkeit der Herzmusculatur besitzen, wie ich unlängst nachwies[1] und demnächst ausführlich darthun werde.

Es scheint hiernach nur die Annahme übrig zu bleiben, dass es sich bei den inotropen Nervenwirkungen um die Erzeugung von Vorgängen in den Muskelfasern handelt, welche speciell die Verkürzungsfähigkeit der elementaren Muskeltheilchen, also das mechanische Leistungsvermögen der kleinsten contractilen Elemente beeinflussen. Welcher Art wiederum diese Vorgänge sind, darüber können einstweilen nur auf Analogien gegründete Vermuthungen ausgesprochen werden, denn es ist kein Weg ersichtlich, die Kette der Processe direct zu beobachten, welche sich zwischen den letzten Enden der mit den Muskelfasern in Contact tretenden Nervenfibrillen und den contractilen Theilchen der Muskelzellen im Herzen abspielen. Ich finde nicht, dass wir viel gewinnen, wenn wir mit Gaskell, auf Grund hauptsächlich der von ihm bei Vagusreizung beobachteten Aenderungen der elektromotorischen Kräfte des Herzens, die Hemmungswirkungen als anabolische, assimilatorische oder aufbauende Processe bezeichnen gegenüber den Erregungswirkungen als catabolischen, dissimilatorischen oder abbauenden. Denn ich vermag nicht einzusehen, weshalb bei einer Steigerung der ersteren, also bei einer Vermehrung des für Umwandlung in mechanische Energie bestimmten Materials, die zweiten nothwendig geschwächt sein sollten, wie das bei der negativ-inotropen Vaguswirkung doch der Fall ist. Um so weniger ist das einzusehen, als thatsächlich, wie ich fand[1], die

[1] Th. W. Engelmann, Quelques remarques 'et nouveaux faits, concernant la relation entre l'excitabilité, la conductibilité et la contractilité des muscles. *Arch. néarl.* 1901. Ser. II. T. VI. p. 689—695. — Ferner: Ueber den Einfluss der Nerven auf die Reizbarkeit der Vorkammern des Herzens. *Sitzungsber. d. königl. preuss. Akad. d. Wiss.* Math.-physik. Classe, vom 12. Dec. 1901.

Anspruchsfähigkeit für Reize während und nach schwacher oder auch starker negativ-inotroper Nervenwirkung häufig merklich gegen vorher und nachher gesteigert ist. Wenn Reizbarkeit und reizbares Material beide vermehrt sind, müsste man, wie mir scheint, auf Grund jener Vorstellung das Gegentheil von dem erwarten was thatsächlich geschieht. Es kann sich, wie ich glaube, hier nur um Zweierlei in den Muskelfasern handeln: entweder um eine Abnahme des der Erregung zugänglichen zu mechanischer Kraftentwickelung geeigneten Energievorrathes, etwa durch zeitweilige, partielle oder völlige, Entziehung von Stoffen, die für das Zustandekommen der Contraction nöthig sind, oder um eine mechanische Verhinderung der Verkürzung, etwa durch eine active Streckung, oder durch Steigerung der inneren Reibung, z. B. durch Gerinnung oder Fällung vorher gelöster Substanzen zwischen den contractilen Theilchen.

Eine Thatsache, welche für die vorliegende Frage bedeutungsvoll erscheint, aber bisher noch nicht die verdiente Untersuchung und Würdigung gefunden hat, ist die im Folgenden näher zu besprechende Unabhängigkeit der Grösse und des Verlaufes der inotropen Nervenwirkungen von der Phase der Thätigkeit, in welcher der hemmende Nervenreiz die Herzmuskelfasern trifft. Im klopfenden Herzen ist ja der Zustand jedes einzelnen erregbaren contractilen Elementes in fortwährendem, mit den Herzschlägen isochronem periodischen Wechsel begriffen. Erregbarkeit und nutzbares Arbeitsvermögen schwanken periodisch in jedem Element auf und ab zwischen einem hohen Maximum unmittelbar vor und einem tiefen Minimum nach eingetretener Erregung: ein während des „refractären Stadiums“ einfallender motorischer Reiz beliebiger Stärke bleibt wirkungslos. Falls es sich bei den inotropen Wirkungen der Herznerven um eine directe Beeinflussung der krafterzeugenden Muskeltheilchen handelte, würde es nicht wohl begreiflich sein, dass der Zustand, in dem sich diese Theilchen in dem Augenblick befinden, wo der Reiz sie trifft, gar keinen Einfluss auf Grösse und Verlauf der Wirkung in ihnen haben sollte. Es scheint mir im Gegentheil fast eine mechanische Nothwendigkeit zu sein, dass ein solcher Einfluss sich bemerkbar mache, und sogar in auffälliger Weise, da die Zustandsänderungen der krafterzeugenden Theilchen während der Pulsation offenbar höchst bedeutende sind und unter Umständen lang anhalten. Da dieser Einfluss nun nicht merkbar ist, wie die alsbald näher zu schildernden Versuche beweisen, so wird es wahrscheinlich, dass die Nerven nicht unmittelbar auf die krafterzeugenden Theilchen wirken, sondern auf räumlich von diesen gesonderte Gebilde oder Substanzen innerhalb der Muskelzellen, deren Aenderungen dann secundär, auf einem der beiden oben angedeuteten Wege, Ursache für die Steigerung oder Schwächung der Contraction werden. Damit würde auch

in Uebereinstimmung sein, dass die Nervenenden nur mit relativ wenigen Punkten der Oberfläche der Muskelzellen in Contact sind, also an die übergrosse Mehrzahl der contractilen Elemente in den Zellen gar nicht herantreten. Und ebenso kann die lange Latenzdauer, welche sowohl den positiv- wie den negativ-inotropen Nervenwirkungen eigen ist, zu Gunsten unserer Annahme angeführt werden. Wir kommen später hierauf zurück und wenden uns jetzt zur Beschreibung der die inotropen Wirkungen der Herznerven betreffenden Versuche. Eine kurze Mittheilung der wichtigeren Resultate habe ich bereits im vorigen Jahr in der K. Akademie der Wissenschaften zu Amsterdam gegeben.[1]

2. Experimentelles über die inotropen Nervenwirkungen.

a) Methodisches.

Als das klassische Object für das Studium der inotropen Nervenwirkungen dürfen seit Nuel die Vorkammern des Froschherzens bezeichnet werden. Hier lassen sich diese Wirkungen, besonders die negativ-inotropen, so sicher und in solcher Regelmässigkeit und Reinheit hervorrufen, nach Intensität und Dauer so fein abstufen, dass das Studium ihrer Abhängigkeiten auch in quantitativer Beziehung nicht viel mehr Schwierigkeiten bietet, als das der motorischen Reizeffecte beim gewöhnlichen Nervmuskelpräparat des Frosches.

Selbstverständlich ist dies nur möglich bei Anwendung der Suspensionsmethode, da nur diese gestattet, Grösse, Form und zeitlichen Verlauf der Vorkammercontractionen auf's Genaueste graphisch aufzuzeichnen, ohne dass gleichzeitig eine merkliche Störung der Herzthätigkeit und des Blutlaufes zu fürchten wäre. Beschränkt man sich darauf, bei einem sehr schwach curarisirten oder durch Einwickelung fixirten Frosch über der Vorhofsgegend ein kleines Fenster aus der Körperwand herauszuschneiden und nach Eröffnung des Pericardiums über dem Vorhof diesen mittels einer kleinen Serrefine zu fassen und am Schreibhebel zu suspendiren, so bleiben, wie ich schon vor Jahren hervorhob, Tempo, Form und Grösse der Systolen sehr lange Zeit constant, und es können die Versuche vier, fünf und mehr Tage lang am selben Präparate ununterbrochen mit gleichem Erfolge wiederholt werden.[2] Selbst Herzen von Fröschen, denen Gehirn- und Rücken-

[1] Th. W. Engelmann, Bijdrage tot de kennis van den negativ inotropen invloed van den nervus vagus op het hart. *Verslag. van de gew. vergad. der wis- en natuurkund. afdeel. d. k. Akad. v. wetensch. te Amsterdam.* Zaterd. 28. Sept. 1901.

[2] Das Pantokymographion mit seiner beliebig langsam zu machenden Umdrehungsgeschwindigkeit, seiner selbstthätigen spiraligen Senkung bezüglich Hebung des Registrir-

markshöhle durch eine Nadel oder ein Holzstäbchen ausgebohrt und tamponirt wurden, können einen Tag und länger, ausgeschnittene Herzen oder Herzen verbluteter Frösche wenigstens viele Stunden lang für das Studium der inotropen Wirkungen der Herznerven völlig tauglich bleiben. Noch in sehr weit vorgerückten Stadien des Absterbens, wenn Tempo und Grösse der Vorkammersystolen bereits tief gesunken sind und die Pulse beginnen unregelmässig zu werden, sind beiläufig noch starke inotrope Effecte durch directe Reizung extra- und intracardialer Herznerven zu erzielen. Es soll inzwischen auf die Absterbeerscheinungen hier nicht weiter eingegangen werden. Einige Angaben darüber findet man schon bei Nuel.

Inotrope Wirkungen lassen sich bekanntlich durch Reizung der verschiedensten Körpertheile hervorrufen: durch directe Reizung des Vagusstammes oder seiner Fortsetzungen in der Herzwand, wie auch durch Reizung der Herznervencentren im verlängerten Mark, direct oder reflectorisch, von beliebigen Körperstellen aus. Während in den beiden ersten Fällen, bei elektrischer Reizung durch Inductionsströme, die in meinen Versuchen ausschliesslich in Anwendung kamen, der Erfolg fast immer[1] nur in einer Schwächung der Vorkammersystolen besteht, kommen bei reflectorischer Reizung positiv-inotrope, allein oder im Gefolge von oder abwechselnd mit negativ-inotropen, häufiger vor, namentlich bei Reizung der äusseren Haut. Von den Baucheingeweiden aus werden weit überwiegend rein oder fast rein negativ-inotrope Wirkungen erhalten, deren Verlauf häufig völlig identisch ist mit dem nach directer Reizung des peripherischen Stückes eines durchschnittenen Vagus. Selbstverständlich wurde, der zahlreichen Complicationen wegen, welche durch die reflectorische Reizung eingeführt werden, bei der Untersuchung zunächst ausgegangen von Versuchen mit directer Reizung des Vagusstammes, und zwar von Versuchen, bei denen ausschliesslich negativ-inotrope Wirkungen auftraten. Entweder wurde der Vagus (meist der rechte) in $1\,^1/_2$ bis 2 cm Entfernung vom Sinus durchschnitten und das peripherische Stück gereizt, oder es wurden auch, was für viele Fragen zulässig war und meist den gleichen Effect hatte wie Reizung des durchschnittenen Vagus, die Elektroden (Platindrähte von 1 bis

---

cylinders, und der durch die Verbindung mit dem Polyrheotom ermöglichten automatischen Auslösung von elektrischen Reizen beliebiger Art, Zahl und Frequenz an beliebigen Punkten des Cylinderumfanges, leistet hier unschätzbare Dienste, namentlich auch in Bezug auf Zeitersparniss. Zusammenhängende Versuchsreihen von Tage, ja wenn man will Wochen langer Dauer können ohne Anwesenheit des Experimentators und ohne irgend welche Bedienung des Apparates selbstthätig aufgeschrieben werden. So gelingt es namentlich auch die Nächte auszunutzen.

[1] Ausnahmen kommen vor, wie u. A. der in meinem vorigen Aufsatz beschriebene und (in Fig. 5) abgebildete Versuch zeigt, in welchem an der Herzwurzel gereizt ward.

2 mm Spannweite, bis in 2 mm Entfernung vom Ende in Hartgummi eingebettet) direct auf den undurchschnittenen Nerven aufgesetzt; sollten hierbei Reflexe vom Vagus sicher ausgeschlossen werden, so wurde zuvor die Medulla zerstört, oder es wurden, falls die Circulation nicht erhalten zu werden brauchte, zuvor Nerv und Herz in Zusammenhang ausgeschnitten. In allen Fällen ergaben sich dieselben Gesetzmässigkeiten der Reizwirkung. Wenn man mit der Reizstelle zu nahe an das Herz heranrückt, können leicht durch Stromschleifen, die das Sinusgebiet oder auch die Vorkammern direct treffen, Extrasystolen ausgelöst werden. Diese üben zwar, wie weiter unten gezeigt werden wird, keinen directen Einfluss auf den Verlauf der Hemmungswirkung aus, können aber doch das Bild derselben trüben durch die negativ-inotrope Wirkung, welche jeder, wie immer hervorgerufenen Systole als solcher eigen ist. Beim frischen und namenlich beim blutdurchströmten Herzen macht sich dieser Umstand nicht bemerkbar, da hier die Reactionsfähigkeit der Muskelsubstanz unmittelbar nach der Systole schon wieder die alte Grösse erreicht hat, es sei denn allenfalls, dass eine grössere Zahl von Extrasystolen rasch auf einander folgten. Am verbluteten Herzen kann die Störung aber sehr auffällig werden.

Wichtiger, und auch am frischen, bluthaltigen Herzen drohend, ist die Möglichkeit der Einmischung chronotroper Wirkungen, insbesondere negativ-chronotroper. Bei starker Vagusreizung fehlen sie fast nie und werden bekanntlich dann leicht so stark, dass die Sinus- und Vorkammerpulsationen einige Zeit ganz aussetzen. Dann ist natürlich über den Verlauf der negativ-inotropen Wirkung während dieser Zeit nichts zu ermitteln. Auch treten beim Wiederanfang der spontanen Pulsationen die secundär-inotropen Effecte der langen Pausen complicirend auf. Diese Effecte sind nach nicht übermässig langem Stillstand positiven Vorzeichens, schwächen dann also den negativ-inotropen nervösen Effect, können ihn sogar völlig maskiren oder übercompensiren. Aber auch wenn die Verlängerung der Pausen durch die Vagusreizung nur eine mässige ist, beispielsweise die Dauer einer oder zweier Herzperioden nicht erreicht, können sich, wenigstens beim blutarmen Herzen, die secundär-inotropen Wirkungen chronotropen Ursprunges bemerklich machen und das Bild der reinen, primär-inotropen Nervenwirkung entstellen.

Es ist deshalb, wo es auf die reine Darstellung der letzteren ankommt, nöthig, dass die Dauer der Herzperioden während des Versuches constant bleibe. Dies lässt sich nun häufig schon durch blosse Abschwächung der Vagusreizung erreichen, da, wie schon Nuel fand, die negativ-inotrope Wirkung noch bei schwächerer Reizung merklich bleibt als die chronotrope. Wo dies Mittel aber nicht genügen oder aus anderen Gründen nicht anwendbar

sein sollte, kann man sich des schon vor längeren Jahren von mir zu ähnlichen Zwecken empfohlenen Kunstgriffes bedienen, die Vorkammer durch künstliche Reizung in Pulsationen von constanter Periode zu versetzen. Wenn das Tempo der künstlichen Reize etwas schneller ist, als das der natürlichen, von den Hohlvenen ausgehenden motorischen Impulse, so nimmt die Vorkammer bald das Tempo der künstlichen Reize an. Diese müssen selbstverständlich etwas stärker sein als die natürlichen, d. h. die Vorkammer muss für sie nach jeder Systole früher wieder anspruchsfähig sein als für den natürlichen, vom Sinusgebiet kommenden Reiz.

Da von jedem beliebigen beschränkten Punkte der Herzmuskelwand aus eine Vorkammersystole ausgelöst werden kann, bedarf es nur der Erregung einer verschwindend kleinen Stelle der Musculatur, um die Vorkammern in die verlangten Pulsationen von constanter Dauer zu versetzen. Störende Miterregung von intracardialen Nerven ist auf diese Weise durch passende Wahl der Reizstelle auszuschliessen. Am einfachsten reizt man den Vorhof direct mit spitzen, um nur 1 mm von einander abstehenden Elektroden, etwa an der suspendirten Stelle, wobei man auch die Serrefine zu einer der beiden Elektroden machen kann.

Weniger empfiehlt es sich, die Vorkammer vom Sinusgebiet aus in regelmässiges Klopfen zu bringen, weil hier die Gefahr von wirksamen Stromschleifen auf die daselbst eintretenden Herznerven besteht. Auch bei Reizung von der Kammer aus (antiperistaltisch) hat man, doch nur, falls die Elektroden der Vorhofsgrenze sehr nahe anliegen, Störungen durch Miterregung intracardialer — negativ-inotroper — Nerven zu fürchten. Am sichersten wirkt Reizung an der Kammerspitze. Beim reichlich von Blut durchströmten Herzen empfiehlt sich begreiflicher Weise diese antiperistaltische Reizung des Vorhofes von der Kammer aus weniger. Durch die antiperistaltisch fortschreitende Contraction wird der Blutstrom in Vorkammer und Sinusgebiet gestaut, was sich sofort in Aenderung der Grösse der Atriogramme auffällig zu äussern pflegt. Am entbluteten oder doch sehr blutarmen Herzen ist dagegen die Reizung von der Kammerspitze aus mit grossem Vortheil verwendbar. Es sei gleich hier bemerkt, was weiter unten näher bewiesen wird, dass der Verlauf der inotropen Vaguswirkung bei gleicher Stärke und Dauer der Reizung des Nerven ganz derselbe ist, gleichviel ob die Vorkammer währenddem spontan klopfte oder künstlich, direct oder indirect, peristaltisch oder antiperistaltisch, von einer anderen Herzabtheilung aus, zum regelmässigen Schlagen gebracht ward, Thatsachen, die beiläufig der alten neurogenen Theorie der Herzthätigkeit ebenso zuwiderlaufen, wie sie nach der myogenen selbstverständlich erscheinen.

b) Ergebnisse.

Verlauf der negativ-inotropen Wirkung bei directer Erregung des Vagus durch momentane elektrische Reize.

Der Erfolg einer momentanen Vagusreizung ist im Wesentlichen so, wie er schon aus Nuel's Beschreibungen und Atriogrammen hervorgeht und wie ihn auch zahlreiche andere seitdem erschienene Arbeiten erkennen lassen. Nach einem Latenzstadium, das immer merklich länger dauert als das für die motorische Erregung, tritt die Wirkung ein, erreicht relativ rasch ein Maximum, um von diesem alsbald, aber in langsamerem Tempo, wieder abzusinken. Grösse, Verlauf und Dauer hängen in erster Linie von der Stärke des Reizes ab, und zwar ändern sie sich innerhalb sehr weiter Grenzen mit dieser. Die Schwellenwerthe der Reizung liegen sehr ungleich hoch. In manchen Fällen kann man, bei Reizung des Vagus innerhalb der Herzwand, eine negativ-inotrope Wirkung bekommen bei Rollenabständen, die erheblich grösser sind als die für Erregung von Extrasystolen am Ende normaler Pausen nöthigen. Andererseits kommen Herzen vor, bei denen auch bei ganz aufgeschobenen Rollen keine oder nur ganz schwache Effecte zu erhalten sind, auch nicht bei der häufig ausserordentlich wirksamen reflectorischen Erregung vom Darm aus. Es kann sich hier nicht um eine gleichzeitige Erregung positiv-inotrop wirkender Fasern gehandelt haben, da beim Frosch die Wirkung der letzteren, gerade wie die der positiv-chronotropen, cet. par. merklich später beginnt, später ihr Maximum erreicht und später schwindet als die schwächende Wirkung. Es hätte dann wenigstens zu Anfang, in den ersten Secunden nach der Reizung, eine Schwächung sich bemerklich machen müssen. Mitunter war diese Unempfindlichkeit nur im Anfang des Versuches vorhanden und schwand späterhin. Einige Male schien es, als ob Verblutung die Herstellung der inotropen Reizbarkeit begünstigte. Beim Froschventrikel ist es ja die Regel, dass, so lange derselbe frisch und von Blut durchströmt ist, er durch Vagusreizung nicht geschwächt wird. Es kommen aber auch Ausnahmen vor, von denen ich früher einige Beispiele abgebildet habe. Die Ursache dieser auffallenden Unterschiede liegt vermuthlich in verschiedener Blutbeschaffenheit. Es ist ja bekannt, wie geringfügige Aenderungen in der Zusammensetzung des Blutes gerade die Hemmungswirkungen des Vagus zum Verschwinden bringen können (Atropin!). Bluttransfusionen, bezüglich Injectionen würden zur Entscheidung anzustellen sein.

Prüft man bei reizbaren Präparaten die Wirkung eines einzelnen Inductionsschlages, so ergiebt sich näher Folgendes: Bei der geringsten wirksamen Stromstärke beschränkt sich die Schwächung auf eine einzige

oder zwei Systolen und ist dann nur eben messbar gross, selbst bei zehn- bis zwanzigfacher Hebelvergrösserung. Die Schwächung tritt in diesem Falle nicht auf, wenn der Reiz den Vagus nicht wenigstens 0·5″ vor Anfang der Systole traf. So lang wenigstens dauert also das Latenzstadium.

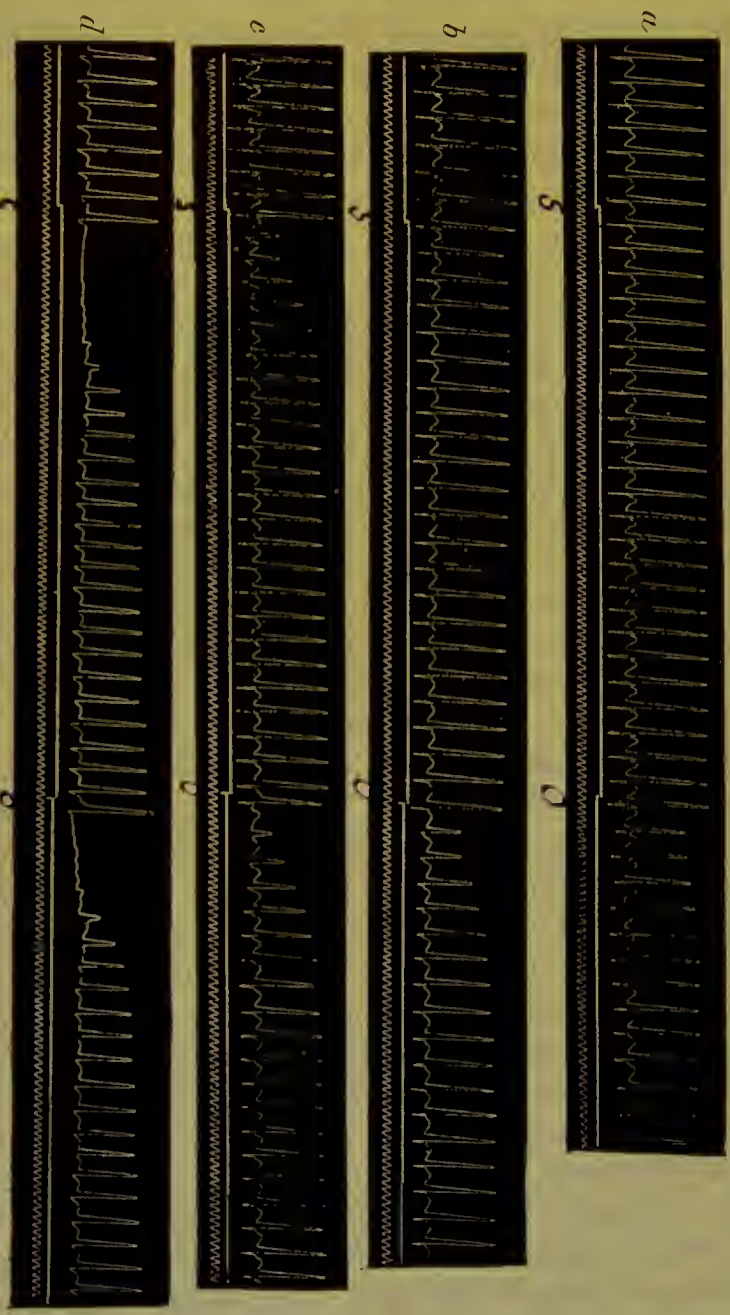

Fig. 1.

Geht man stufenweise zu stärkeren und stärkeren Reizen über, so wird eine immer grössere Zahl von Systolen geschwächt und die Abnahme der Hubhöhe wächst unter Umständen bis zu voller Unmerklichkeit einer längeren Reihe von Pulsationen. Die Dauer der Latenz nimmt dabei ab

bis auf etwa 0·3″. Der etwas grössere von Nuel gefundene Latenzwerth — 0·5″ im Mittel aus allen Versuchsreihen an sieben Esculenten[1] — erklärt sich vermuthlich daraus, dass Nuel nur an ausgeschnittenen Herzpräparaten arbeitete, eine wenig empfindliche Registrirmethode und im Ganzen schwache Reize verwandte. Meine Latenzmessungen beziehen sich auf frische, in situ befindliche, von Blut durchströmte Herzen bei gewöhnlicher Zimmertemperatur. Die Bestimmung der Latenzzeiten erfolgte aus je einer grossen Zahl von Einzelversuchen, in derselben Weise wie bei Nuel, nach der zuerst von Donders für die Latenzbestimmung der negativ-chronotropen Vaguswirkung angewandten „Methode der grössten Minima und kleinsten Maxima".

Das Maximum der Schwächung wird etwa 3 bis 4 Secunden nach dem Reizmoment erreicht, bei sehr starken Reizen anscheinend etwas früher als bei mässig starken. Bei den allerstärksten kann, bei einer Pulsfrequenz von noch nicht 2″, schon die Hubhöhe der ersten Systole nach der Reizung zu Null reducirt sein.

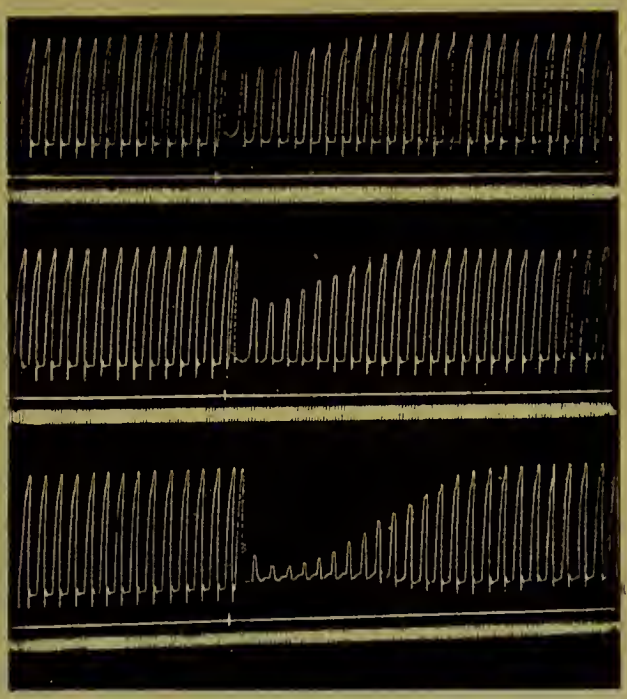

Fig. 2.

Die Gesammtdauer der Wirkung, bis zur Rückkehr constanter, der vorherigen gleichen Hubhöhe, beträgt bei schwächster Reizung nicht viel über 2 Secunden, bei den stärksten Reizen unter Umständen weit mehr als eine halbe Minute.

Zur Illustrirung mögen Figg. 1 und 2 dienen.

Die Curven von Fig. 1 sind von der Vorkammer einer schwach curarisirten R. esculenta bei 6maliger Hebelvergrösserung gezeichnet (Vers. XIV. 14. VI. 1900, Bogen 22). Der rechte Vagus wird in etwa $^1/_2$ cm Entfernung vom Sinus bei vier verschiedenen, von *a* nach *d* stufenweise wachsenden Stromstärken erst mit einem Schliessungsinductionsschlag (*S*), etwa $^3/_4$ Minute später mit einem Oeffnungsinductionsstrom (*O*) gereizt, die Zeit in halben Secunden registrirt. Das Herz klopfte spontan, die Circulation war gut erhalten.

[1] A. a. O. S. 92.

Ausser dem soeben über Grösse und Verlauf des negativ-inotropen Effectes Gesagten lehrt Fig. 1 noch, dass der Schliessungsinductionsstrom für die herzschwächenden Nerven ein specifisch schwächerer Reiz als der Oeffnungsstrom ist. Wenn in Fig. 1 *d* das Gegentheil der Fall zu sein scheint, insofern nämlich nach dem Oeffnungsstrome die Anfangs bis zur Unsichtbarkeit reducirten A_s früher zurückkehren, so liegt das daran, dass die äusserst starke Erregung durch den vorausgegangenen Schliessungsinductionsstrom die inotrope Function geschwächt, ermüdet hatte. Wäre der *O*-Reiz nach einer vollen Minute oder noch später eingefallen, so würde seine Wirkung stärker als die des vorhergegangenen Schliessungsreizes gewesen sein. Schon Nuel[1] hat auf die lang anhaltende Erschöpfung der hemmenden Fasern, speciell für R. esculenta, aufmerksam gemacht. Die Thatsache ist seitdem oft bestätigt worden. Will man in längeren Versuchsreihen constante inotrope Erfolge haben, so empfiehlt es sich, die zulässige untere Grenze der Reizintervalle zuvor auszuprobiren. Sie liegt um so höher, je stärkere Reize man verwendet und hängt auch vom Ort der Reizung ab. Am höchsten liegt sie cet. par. bei reflectorischer Erregung, da hier noch die sehr erhebliche Ermüdbarkeit der centralen Reflexleitung hinzukommt. Ernährungszustand, Temperatur, Beschaffenheit der Circulation, Dauer der vorausgegangenen Versuche und andere Umstände haben auf die Schnelligkeit der Erholung nach der inotropen Reizung in allen Fällen merklichen Einfluss. Auch im günstigsten Falle ist es nicht rathsam, die Pausen viel kürzer als etwa $^1/_2$ bis 1 Minute dauern zu lassen.

Aus Fig. 2 ist ersichtlich, dass der Erfolg von Momentanreizen verschiedener Stärke sich in gleicher Weise äussert, wenn die Vorkammer nicht durch die normalen, vom Sinus kommenden Reize, sondern antiperistaltisch, von der Kammer her in regelmässigem Klopfen erhalten wird.

In dem abgebildeten Versuch (Nr. XXV. 21. VI. 1900, Bogen 2) wurde die *V*-Spitze in Perioden von $1 \cdot 2''$ Dauer gereizt, auf jede V_s folgte eine A_s. Der rechte Vagus wurde an der Herzwurzel (daher die Extrasystolen mit compensatorischer Pause) momentan gereizt (*Q*), in *a* bei 15, *b* bei 14, *c* bei 13 cm Rollenabstand. Die Zeit ist in $^1/_5$ Secunden notirt.

Summirung der Wirkungen von Einzelreizen.

Die Wirkung eines einzelnen Inductionsschlages, überhaupt eines momentanen Einzelreizes, ist bei directer Application auf den Vagusstamm immer relativ schwach. Nuel's „Versuche, um mit einem einzigen Inductionsschlag zu reizen, misslangen" sogar „vollkommen".[2] „Oeffnen und Schliessen des constanten Stromes ergaben kein besseres Resultat. Um mit einem

[1] A. a. O. S. 108. [2] A. a. O. S. 84.

Inductionsschläge einen merkbaren Effect zu erzielen, müssen Schläge von einer solchen Intensität angewandt werden, dass die Reizbarkeit des Nerven sehr bald erlischt und auch unfehlbar unipolare Wirkungen auf den Rumpf des Thieres stattfinden. Im günstigsten Falle sind dennoch die Effecte so geringfügig, dass es eine missliche Sache wird, zu entscheiden, ob sie eine Folge der Reizung sind oder nicht.“ Nuel pflegte dann, „wo es auf möglichst kurz dauernde Reizung ankam, z. B. zur Beantwortung der Frage nach der Dauer der latenten Reizung“ sehr kurz, gewöhnlich nur $^1/_{10}$ Secunde lang zu tetanisiren. In der That kann die Wirkung durch Summirung ausserordentlich gesteigert werden. Schon einzelne, oder in kleiner Zahl völlig unwirksame Reize können durch latente Addition (Richet) wirksam werden, wie ich das von anderen träge reagirenden reizbaren Gebilden (Flimmerzellen, Protoplasma, glatte Muskeln) schon vor vielen Jahren gezeigt habe und wie es auch von den meisten centralen Reflexapparaten lange bekannt ist.

Eine Steigerung der Wirkung erhält man schon, wenn ein zweiter gleicher Momentanreiz im Latenzstadium der negativ-inotropen Wirkung folgt. Aber auch, wenn er später, zu einer beliebigen Zeit während der Wirkung des ersten Reizes einsetzt, verstärkt er die Wirkung des ersten Reizes. Die Wirkung des zweiten kann durch die eines dritten weiter verstärkt werden u. s. f.

Nach meinen bisherigen Beobachtungen handelt es sich im Wesentlichen immer um eine directe Superposition der Wirkungen, gleichviel in welchem zeitlichen Abstand der zweite Reiz folgt. Doch habe ich mit Intervallen von weniger als etwa 0·01 Secunde keine Versuche angestellt. Inzwischen ist die Superposition keine einfache in der Art, dass etwa der zweite gleichstarke Reiz die Hubhöhen um den gleichen, absoluten oder relativen Betrag wie der erste weiter reducire und die Gesammtdauer der Wirkung um so viel verlängere, als das Intervall zwischen den beiden Reizen betrug. Es scheint vielmehr innerhalb gewisser, einige Secunden nicht überschreitender Grenzen dieses Intervalls die Wirkung des zweiten Reizes an Intensität und Dauer zu wachsen, also durch den vorausgegangenen Reiz die negativ-inotrope Wirkungsfähigkeit des Vagus, bezüglich seiner Endigungen im Herzen, vorübergehend gesteigert zu werden. Da die interessante Frage der Summirung von inotropen Vaguswirkungen gegenwärtig von befreundeter Seite einer besonderen Bearbeitung unterzogen wird, beschränke ich mich auf diese wenigen Angaben und füge nur noch in Figg. 3 und 4 einige graphische Belege bei.

Fig. 3 zeigt den Erfolg der Summirung von gleichstarken Momentanreizen (Stromschwankung, im secundären Kreise erzeugt durch momentanes Schliessen des primären Stromes), die sich in Intervallen von 1 Secunde in

verschiedener Zahl folgten. Es wurde der rechte Vagus einer schwach curarisirten R. esculenta in etwa $1\,^1/_2$ cm Entfernung vom Herzen gereizt (Vers. XXVII. 25. VI. 1900, Bogen 1).

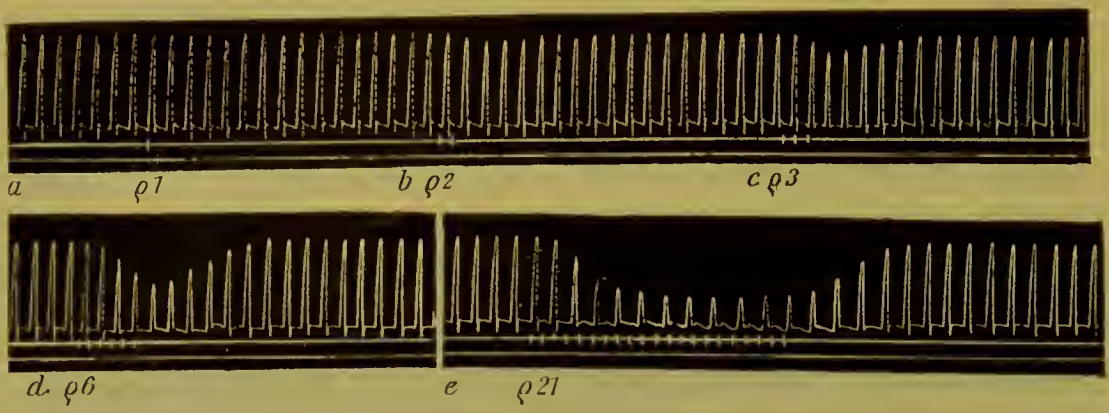

Fig. 3.

Auf den einzelnen Reiz (Fig. 3 *a*) folgt eine kaum merkbare Abnahme der Hubhöhe, die in maximo (3 te A_s nach ϱ) noch nicht 0·5 mm beträgt. Die Gesammtdauer der Wirkung erstreckt sich sicher nicht über 6 Secunden. Dagegen beträgt in

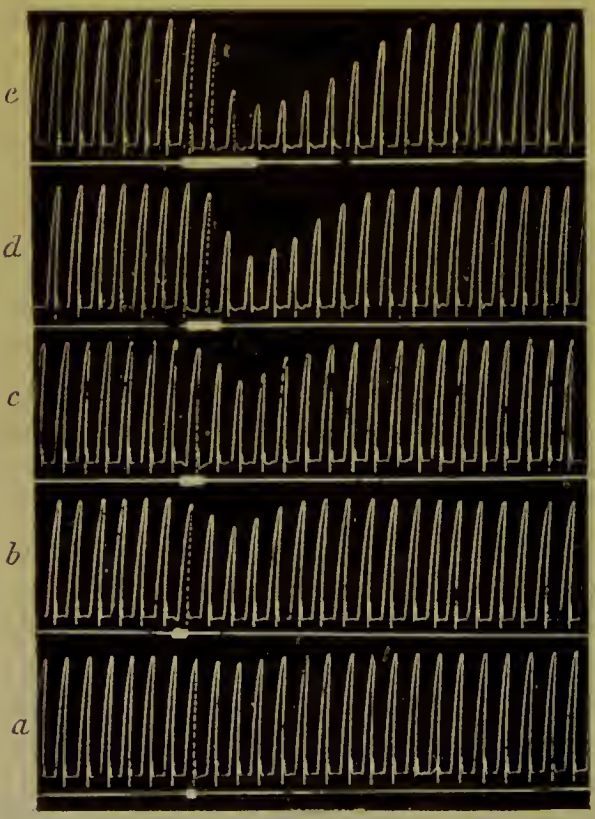

Fig. 4.

Fig. 3 *b* nach 2 Reizen die maximale Schwächung (3 te A_s) 1 mm, die Gesammtdauer etwa 10 Secunden,

Fig. 3 *c* nach 3 Reizen die maximale Schwächung (3 te A_s) 2 mm, die Gesammtdauer etwa 13 Secunden,

Fig. 3 *d* nach 6 Reizen die maximale Schwächung (5 te A_s) 4 mm, die Gesammtdauer etwa 16 Secunden,

Fig. 3 *e* nach 21 Reizen die maximale Schwächung (9 te A_s) 6·8 mm, die Gesammtdauer etwa 32 Secunden.

In dem in Fig. 4 abgebildeten Versuche (Nr. XXV. 21. VI. 1900, Bogen 2) wurde der rechte Vagus mit gleichstarken, abwechselnd gerichteten Schliessungs- und Oeffnungsinductionsströmen bei einer Reizfrequenz von etwa 80 in 1 Sec. tetanisirt. Es betrug in Fig. 4 *a* die Reizdauer 0·5″, die maximale Schwächung (2 te A_s) 0·6 mm, die Dauer der Schwächung etwa 7 Sec.,

Fig. 4*b* die Reizdauer 0·75″, die maximale Schwächung (2te A_s) 3 mm, die Dauer etwa 8·5 Secunden,
Fig. 4*c* die Reizdauer 1·25″, die maximale Schwächung (3te A_s) 4.5 mm, die Dauer etwa 10.0 Secunden,
Fig. 4*d* die Reizdauer 1·75″, die maximale Schwächung (3te A_s) 7·5 mm, die Dauer etwa 11·5 Secunden,
Fig. 4*e* die Reizdauer 4·00″, die maximale Schwächung (3te A_s) 11·2 mm, die Dauer etwa 14·0 Secunden.

Die Möglichkeit, um durch Summirung sehr schwacher Reize starke negativ-inotrope Effecte zu erhalten, wurde, wie erwähnt, schon von Nuel erkannt und praktisch verwerthet. Benutzt man kurzes, schwaches Tetanisiren anstatt einzelner starker Inductionsschläge, so gelingt es namentlich auch die bei Reizung des Vagus in der Nähe oder innerhalb des Herzens drohenden Extrasystolen zu verhüten, welche das typische Bild der inotropen Wirkung beträchtlich trüben können, ohne jedoch — wie unten noch näher gezeigt werden soll — die dem Verlauf der Wirkung zu Grunde liegenden Processe im Herzmuskel merklich zu beeinflussen.

Dass die Summirung sich besonders wirkungsvoll erweist, wenn man den Vagus reflectorisch erregt, entspricht nur den an anderen Reflexen gesammelten Erfahrungen. Doch gelingt es, wie oben schon angedeutet, auch durch einen einzelnen Schliessungs- oder Oeffnungsschlag mässiger Stärke von vielen Körperstellen aus starke und constante negativ-inotrope Wirkungen zu erhalten. Figg. 5 bis 7 mögen hierfür als Beispiele dienen. Sie zeigen zugleich, dass der Verlauf der Wirkung bei reflectorischer Reizung nicht von der nach directer übrigens gleicher Reizung des Vagus abzuweichen braucht.

So zeigt Fig. 5*a* bis *d* die Wirkung je eines auf die Magenwand applicirten elektrischen Momentanreizes (Vers. vom 30. XI. 1901). Zu unterst ist die Zeit in Secunden aufgeschrieben. Nach einem Latenzstadium, das nach Aussage von Fig. 5*a* jedenfalls länger als eine ganze Secunde dauert, steigt die Wirkung ziemlich rasch an, erreicht das Maximum etwa 6 Secunden nach der Reizung, nimmt allmählich, erst schneller, dann langsamer, wieder ab und ist etwa 10 bis 12 Secunden nach dem Maximum verschwunden. In allen vier Versuchen mischt sich eine schwache negativ-chronotrope Wirkung bei, die aber das typische Bild der rein inotropen Hemmungswirkung nicht merklich modificirt.

Eine chronotrope Nebenwirkung fehlt in Fig. 6 (Vers. XXVI. 3. X. 1896). Hier wurde, und zwar bei einem seit $^1/_2$ Stunde durch Absehneiden der Kammer verbluteten, schwach curarisirten Frosch, der Daumen der linken Vordercxtremität durch einen einzelnen starken Oeffnungsinductionsstrom gereizt. Der Moment der Reizung (ϱ) verräth sich in dem Atriogramm durch eine kleine, von der Erschütterung des Rumpfes durch die Zuckung der Extremitätenmuskeln herrührende Erhebung. Die Stimmgabel notirte $^1/_{10}$ Secunden.

Beim selben Frosch wurde in derselben Weise (doch vor der Verblutung) die Ventrikelspitze mit einem Oeffnungsinductionsstrom von so geringer

Fig. 7.

Fig. 6.

Fig. 5.

Stärke gereizt, dass eine Extrasystole der Kammer nicht ausgelöst ward. Der sehr erhebliche, in Fig. 7 abgebildete Reflex weicht in keiner Weise von den früheren ab.

Unabhängigkeit der negativ-inotropen Wirkung von der Phase der Herzthätigkeit, in welche der Reiz fiel.

Die im Vorstehenden mitgetheilten Versuche enthalten nun zugleich auch schon die Beweise für die im Eingange hervorgehobene Unabhängigkeit der schwächenden Wirkung der Vagusreizung von der Phase der Herzthätigkeit, in welche der Reiz fiel. Es kommen als solche namentlich die Figg. 1, 3, 5 und 6 in Betracht, da hier mit Momentanreizen in sehr verschiedenen Phasen erregt ward. Beispielsweise fielen im Versuch

Fig. 1*a* die Reizung *S* in den Anfang der Pause von *A*,
„ 1*b* und *c* „ „ „ „ die Systole,
„ 1*d* „ „ „ „ „ Mitte der Pause,
„ 1*a* „ „ *O* „ das Latenzstadium von *A*,
„ 1*b* „ „ „ „ den Anfang der A_s,
„ 1*c* und *d* „ „ „ „ die Pause.

Die inotrope Wirkung ist trotz dieser Phasenunterschiede in allen Fällen in typischer Weise da und zeigt sich nur von der Reizstärke abhängig.

In den fünf Versuchen der Fig. 3 fallen die Einzelreize in die verschiedensten Phasen der Herzperiode, ohne dass dies irgend welchen merklichen Effect auf die Gesammtwirkung hätte.

Eine schärfere Bestimmung des Reizmomentes gestatten Figg. 5 und 6, weil sie bei grösserer Geschwindigkeit der Schreibfläche gezeichnet sind. Es fällt der Reiz ein in

Fig. 5*a* in der Mitte der Pause, 1″ vor A_s,
„ 5*b* am Anfang der A_s,
„ 5*c* im Latenzstadium, etwa 0·05″ vor A_s,
„ 5*d* in der Mitte einer A_s,
„ 6*a* am Anfang einer A_s,
„ 6*b* am Anfang der Pause.

Dies sind selbstverständlich nicht die Momente, in denen der Nervenreiz an den Muskelfasern der Vorkammer anlangte und seine Wirkung zu entfalten begann, aber da nicht der geringste Grund zur Annahme besteht, dass die Phasenunterschiede während der Leitung von der Reizstelle zum Muskel aufgehoben sein sollten, ist dieser Umstand für unsere Frage gleichgültig.

Ganz besonders instructiv lässt sich die Einflusslosigkeit der Phase darthun in der Weise, von welcher Figg. 8 bis 11 Beispiele geben: durch graphische Superposition der Wirkungen verschiedenphasiger Reize. Die Anwendung dieses Verfahrens ist möglich, da bei sorgfältiger

Einrichtung der Versuche die Constanz der Wirkungen gleicher Reize während langer Zeiträume eine nahezu vollkommene ist. Man lässt zu diesem Zwecke den auf der Axe des Pantokymographions fixirten Registrir-

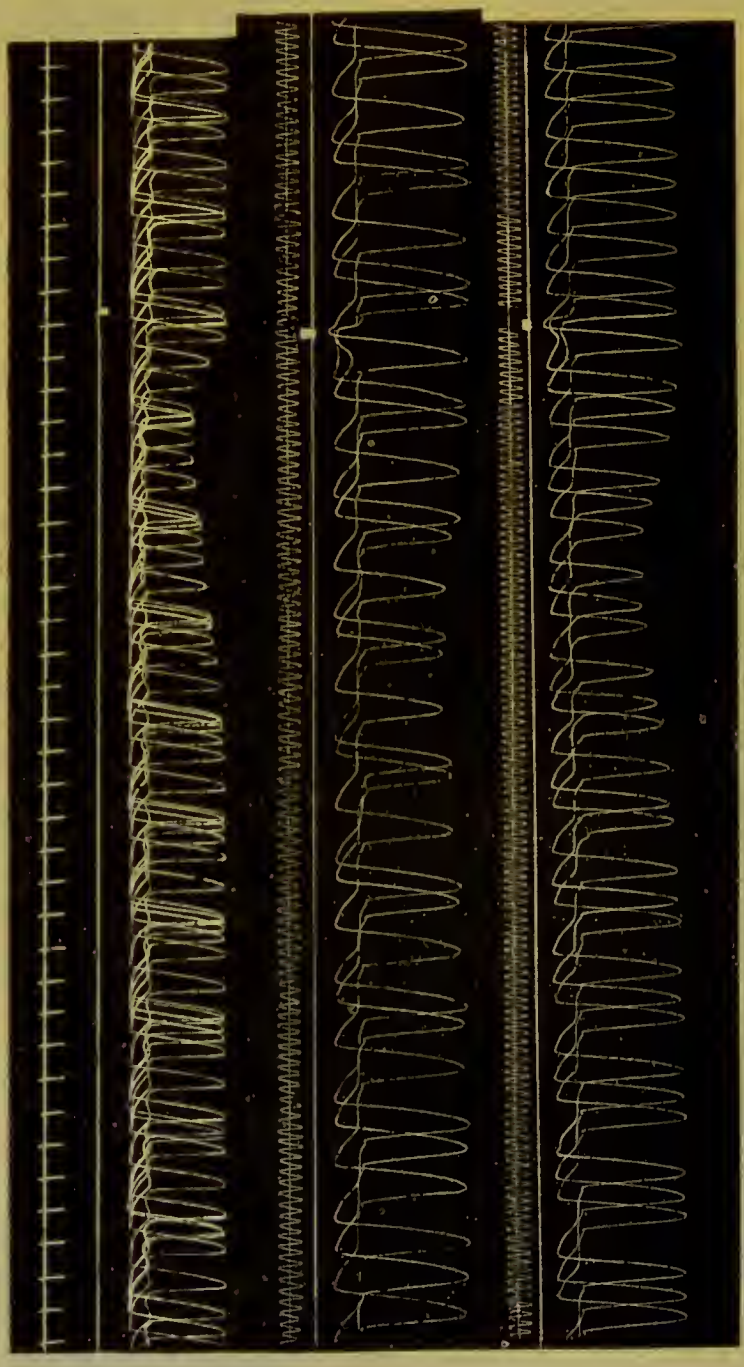

Fig. 8.

cylinder mit constanter Geschwindigkeit und ohne Unterbrechung eine grössere Zahl von Umdrehungen machen und reizt während jeder Umdrehung ein, bezüglich mehrere Male in passenden Abständen mittels des auf gleicher Axe befestigten Polyrheotoms stets an genau denselben Stellen des

Cylinderumfanges. Da bei jeder neuen Umdrehung der Reizmoment im Allgemeinen in eine andere Phase der Herzperiode fallen wird, erhält man bei genügender Zahl der Umdrehungen leicht alle erforderlichen Fälle. Hat die Phase keinen Einfluss, so muss die Curve, welche die Gipfel aller geschwächten systolischen Erhebungen einer zusammengehörigen Versuchsreihe verbindet, einen glatten Verlauf und dieselbe einfache Form wie die der Einzelversuche besitzen, die Höhe jedes einzelnen Gipfels wird ausschliesslich eine Function der seit dem Moment des Reizes verflossenen Zeit sein. Im anderen Falle ist eine verwickeltere Gestalt zu erwarten.

Die Versuche ergeben das erstere.

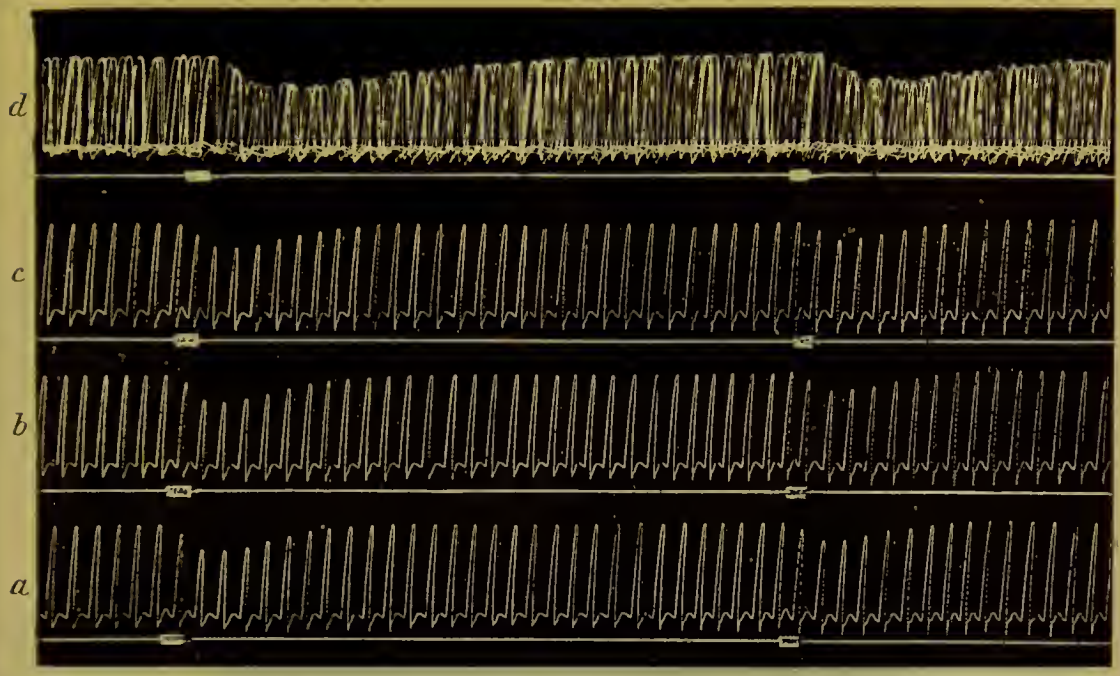

Fig. 9.

In den Versuchen Fig. 8*a* u. *b* führte der Cylinder nur drei, in Fig. 8*c* fünf Umdrehungen aus, es wurden also jedes Mal die Erfolge von drei, bezüglich fünf Reizungen graphisch superponirt. Bei der benutzten Umdrehungsgeschwindigkeit lassen sich die den einzelnen Reizungen zugehörigen Curven noch getrennt verfolgen. Es wurde jedes Mal der rechte Vagus in ungefähr $1\,^1/_2$ cm Entfernung vom Herzen etwa $^1/_5''$ lang bei gleichem Rollenabstand (150 mm) tetanisirt. Bei *a* und *b* ist die Zeit in $^1/_5$ Secunden, bei *c* in ganzen Secunden notirt. Die Dauer der Herzperioden maass vor und nach der Reizung constant $2 \cdot 2''$. Die Wirkung war also in allen Fällen eine rein inotrope.

In den drei Versuchen von Fig. 8*a* fällt der Reiz ein Mal in die Grenze von Latenzstadium und Anfang von A_s, ein Mal an das Ende der Diastole, ein Mal in die Mitte der Pause; in Fig. 8*b* ein Mal in den Anfang der Systole, je ein Mal in den Anfang und kurz vor die Mitte der Pause. Von

den fünf Reizungen in Fig. 8*c* fällt eine kurz vor Anfang, zwei gegen Ende der A_s, eine in das erste Drittel der Diastole, eine in die Mitte der Pause. Verbindet man die Curvengipfel von 8*a* durch eine Linie, so erhält man eine vollkommen continuirliche, erst steiler abfallende, dann langsam wieder ansteigende Curve, eine nahezu ebenso vollkommene bei *b* und *c*. Hier waren die Hubhöhen schon vor den Reizungen etwas, wenn auch nur äusserst wenig, unter sich verschieden.

Noch anschaulichere Beweise für die Einflusslosigkeit der Phase und zugleich für die ausserordentliche Constanz der Reizeffecte bei richtiger Handhabung der Methodik geben Figg. 9 und 10.

Der Reiz bestand hier in kurzem Tetanisiren. In den Versuchen der Fig. 9 (Nr. XXIV. 20. VI. 1900) wurde die Vorkammer, nach Zerstörung von Gehirn und Rückenmark, direct mit Strömen von so geringer Intensität ge-

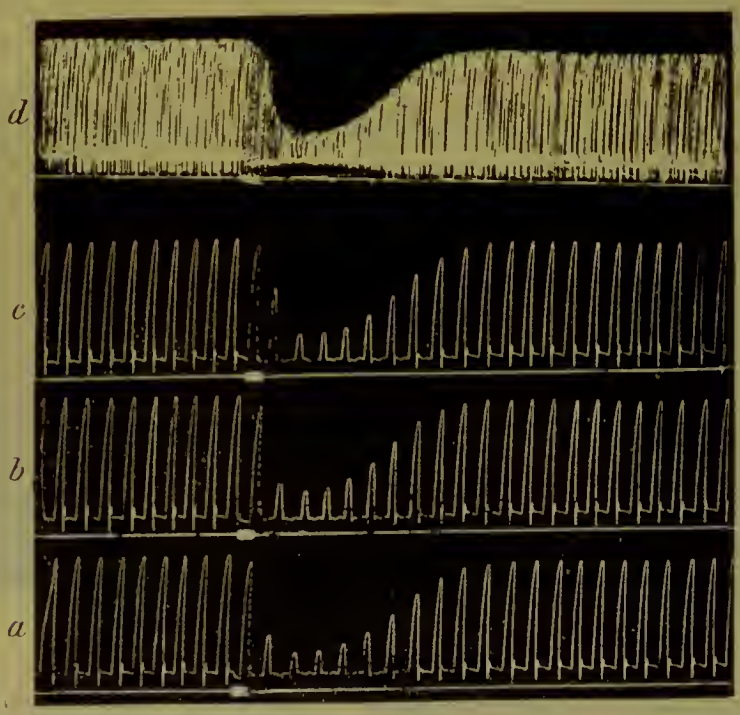

Fig. 10.

reizt, dass zwar die intraeardialen Vaguszweige erregt, aber Extrasystolen nicht ausgelöst wurden; in Fig. 10 (Nr. XXV. 26. VI. 1900) ward der rechte Vagus in einiger Entfernung vom Sinus gereizt. In beiden Fällen war, wie in Fig. 8, die Wirkung eine rein inotrope, Pausenverlängerung nicht bemerklich. Die Geschwindigkeit der Schreibfläche betrug 2 mm in 1 Secunde. In *a*, *b*, *c* sind in beiden Fällen zum Vergleich die Wirkungen einmaliger gleicher Reizungen registrirt, in *d* hat in Fig. 9 eine sechsmalige, in Fig. 10 eine etwa 20 malige Wiederholung der Reizung an derselben Stelle des Cylinderumfanges stattgefunden. Namentlich die letztere Figur giebt eine nahezu ideale Darstellung des Verlaufes der negativ-inotropen Wirkung unter den vorliegenden Bedingungen.

Auch bei reflectorischer Reizung können, wie Fig. 11 lehrt, gleich regelmässige Superpositionsbilder erhalten werden.

Hier ist in *a* ein einzelner Reizerfolg, in *b* derselbe in fünfmaliger Wiederholung und Superposition verzeichnet. Die Geschwindigkeit der Schreibfläche betrug nur etwa $0{\cdot}2^{mm}$ und war nicht völlig constant. Als Reiz diente kurzes Tetanisiren der durch einen kleinen Bauchschnitt blossgelegten Magenwand. Die Grösse und Regelmässigkeit der Wirkungen ist um so bemerkenswerther, als derselbe Frosch, eine schwach curarisirte R. esculenta, bereits vier volle Tage und Nächte ununterbrochen zu graphischen Versuchen über inotrope und chronotrope Wirkungen der Herznerven auf die Vorkammern gedient hatte. (Vers. vom 7. bis 11. XI. 1901). Die Reactionsfähigkeit des Herzens auf directe und indirecte Reize hatte nach dieser Zeit noch nicht merklich gelitten, wie auch die Grösse, Frequenz und Regelmässigkeit der spontanen Pulse kaum geringer als am ersten Tage war.

Von den durch directe Reizung des Vagus oder der Vorkammern erhaltenen, oben abgebildeten Wirkungen unterscheidet sich die vorliegende durch complicirteren Verlauf, insofern die Curve der Hubhöhen vom Maximum der Schwächung an nicht in continuirlichem Anstieg zur früheren Höhe zurückkehrt, sondern in einem ersten Steigen nur auf etwa fünf Sechstel der anfänglichen Höhe kommt, dann alsbald nochmals, wenn auch nur mässig sinkt, um etwa eine halbe Minute später allmählich noch über die ursprüngliche Höhe hinauszusteigen. Von dem zweiten Maximum sank sie erst im Verlauf von weiteren 1 bis 2 Minuten ganz allmählich zur ersten Höhe herab. Offenbar handelte es sich um eine Combination positiv- und negativ-inotroper Wirkungen, an der sich vielleicht indirect auch Aenderungen der Circulation (in Folge Aenderungen des Gefässtonus u. s. w.) durch Einfluss auf den Tonus der Herznervencentren im Gehirn betheiligten. Ueberdies mischte sich auch im Anfang eine deutliche negativ-chronotrope Wirkung bei. Um so erstaunlicher ist die Constanz der Erfolge. Im Allgemeinen ist bei reflectorischer Reizung, auch von derselben Körperstelle aus, der Erfolg nicht von so vollkommener Gleichmässigkeit wie in dem abgebildeten Beispiel und wie bei directer Reizung des Vagusstammes. Nachdem ich schon früher[1] die ungeheuere Mannigfaltig-

Fig. 11.

[1] Th. W. Engelmann, Ueber die Wirkungen der Nerven auf das Herz. *Dies Archiv.* 1900. Physiol. Abthlg. S. 315–361. Taf. III bis VI.

keit und Variabilität der bei reflectorischer Erregung auftretenden Aenderungen der Herzthätigkeit experimentell nachgewiesen habe, kann dies nicht befremden. Für den Zweck der vorliegenden Arbeit kann ein weiteres Eingehen auf diese Reflexwirkungen unterbleiben.

Einfluss von Extrasystolen auf Grösse und Verlauf der negativ-inotropen Vaguswirkung.

Von Wichtigkeit dagegen für ein tieferes Verständniss der herzschwächenden Nervenwirkungen und darum hier einer näheren Besprechung zu unterziehen, ist die oben schon kurz hervorgehobene Thatsache, dass das Einschalten von Extrasystolen keinen Einfluss auf Grösse und Verlauf der schwächenden Wirkung des Vagus an sich hat. Beim frischen blutdurchströmten Herzen, wo schon unmittelbar nach Ablauf einer Systole jeder wirksame Reiz eine Zuckung von gleicher Gipfelhöhe wie die vorhergehende

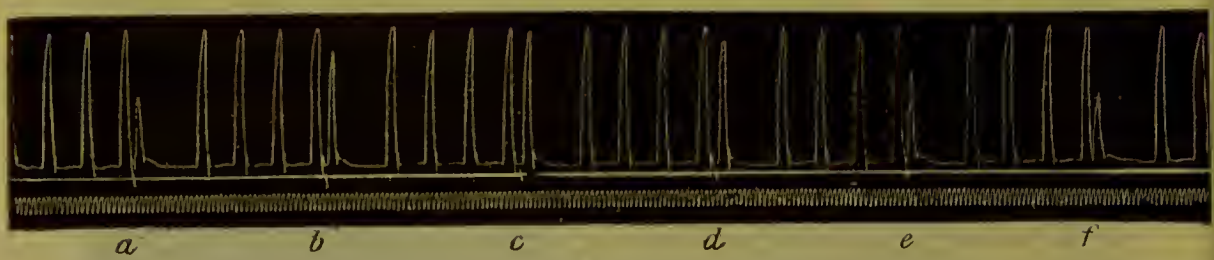

Fig. 12.

auslöst, ist das graphische Bild der Wirkung im Falle des Auftretens einer oder einiger Extrasystolen insofern mit dem des rein inotropen Effectes identisch, als die Curven, welche die Gipfel der geschwächten Systolen verbinden, in beiden Fällen congruent sind: die Höhe jeder einzelnen geschwächten A_s ist dann in beiden Fällen streng nur von der seit dem Moment der Reizung verflossenen Zeit abhängig. Wenn aber die Circulation erlahmt oder erloschen ist, oder sonstige Schädigungen eingewirkt haben, kehrt das Verkürzungsvermögen, dessen Maass die Hubhöhe der A_s ist, nicht sogleich, sondern allmählich zurück, es hinterbleibt von jeder Systole eine für einige Zeit merkliche negativ-inotrope Wirkung. Die Gipfel der Extrasystolen liegen dann nicht gleich hoch mit denen der gewöhnlichen Systolen, sondern in jedem Falle um so tiefer, je schneller die Extrasystole auf die vorhergehende spontane Zusammenziehung folgte. Leicht kann dann eine nach 2 Secunden und später einfallende Extrasystole noch merklich geschwächt sein. Ich habe bereits bei anderer Gelegenheit[1] diesen

[1] Th. W. Engelmann, Das rhythmische Polyrheotom. Pflüger's *Archiv*. Bd. LII. 1892. S. 617. Fig. 2.

Einfluss der Pause auf die Vorkammersystolen an einem Beispiel geschildert.

Als weiterer Beleg möge noch Fig. 12 dienen, die von dem isolirten Vorhof des kurz zuvor ausgeschnittenen Herzens einer unvergifteten Esculenta bei 17° C. gezeichnet und auf zwei Drittel der Originalgrösse reducirt ist. Der Vorhof wurde von einem anhängenden Sinusreste aus spontan in regelmässigem Klopfen erhalten. Die Perioden dauerten 1·6″, wovon ein Drittel auf Systole und Diastole, zwei Drittel auf die Pause kamen. Die durch den Hebel 15 Mal vergrösserte Hubhöhe der normalen Systolen betrug 22·0 mm. In auf- und wiederabsteigenden Intervallen nach einer Systole wurde, jedes Mal nach Ablauf von vier spontanen Pulsen, durch directe Reizung der suspendirten Vorkammer eine Extrasystole eingeschaltet. Es betrug nun nach genauer Ausmessung in Fig. 12 bei Reizung

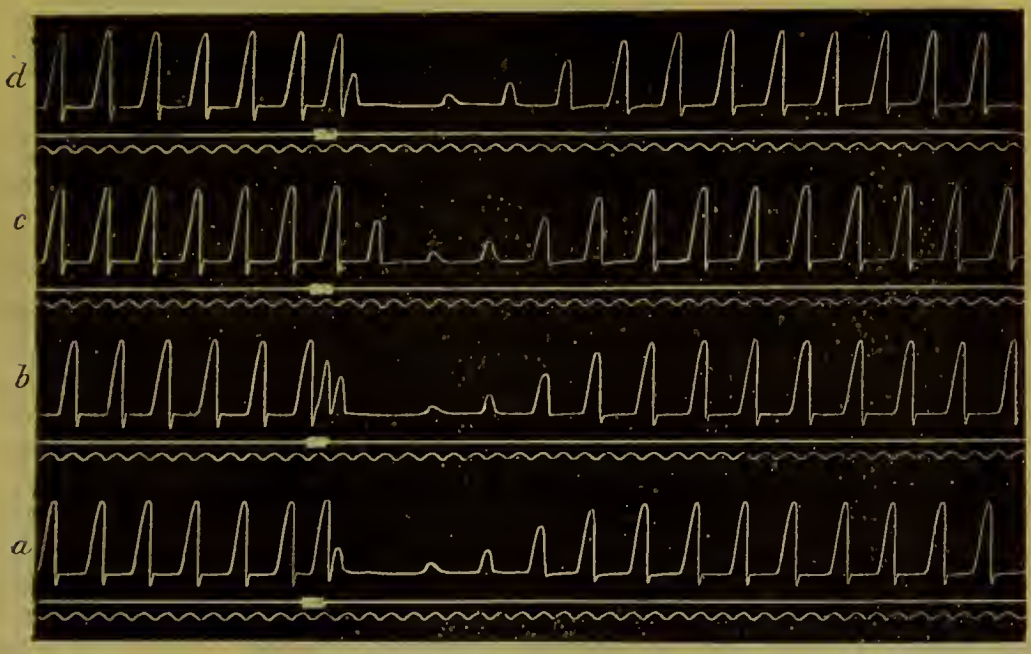

Fig. 13.

in *a*	nach	einem	Intervall	von	0·62″	die	Hubhöhe	der	Extrasystole	11·2 mm
„ *b*	„	„	„	„	0·72″	„	„	„	„	18·5 „
„ *c*	„	„	„	„	0·78″	„	„	„	„	22·0 „
„ *d*	„	„	„	„	0·76″	„	„	„	„	20·0 „
„ *e*	„	„	„	„	0·65″	„	„	„	„	15·0 „
„ *f*	„	„	„	„	0·61″	„	„	„	„	11·0 „

Die Dauer der durch eine Systole verursachten Schwächung betrug hiernach etwa 0·78″. Dementsprechend waren auch die ersten Systolen nach den den Extrasystolen in normaler Weise folgenden compensatorischen Pausen nicht weiter vergrössert.

Der im vorliegenden Versuch ganz rein zu Tage tretende schwächende Effect der Systolen kann sich nun zu dem negativ-inotropen Effect der Vagusreizung fügen, wenn bei letzterer Extrasystolen mit ausgelöst werden. Da aber die erstere, myogene, Wirkung im Allgemeinen sehr viel schneller schwindet als die zweite, neurogene, macht sie sich nur im Anfang nach der Reizung bemerklich und es tritt nach ihrem Abklingen der reine neurogene Effect hervor, mit derselben Stärke und demselben weiteren Verlauf, wie wenn keine Extrasystolen vorhergegangen wären. Es erklären sich in dieser Weise, aus der vorübergehenden Superposition dieser beiden Wirkungen, die oft auf den ersten Blick recht unregelmässigen und scheinbar widerspruchsvollen Bilder der unmittelbar auf die Reizung folgenden Curvenstücke.

Ein Beispiel der Art geben die in Fig. 13 abgebildeten vier Versuche. Hier wurde, am Herzen eines verbluteten Frosches (Vers. XX. 16. VI. 1900), der Vagus intracardial in der Vorkammerwand gereizt durch kurzes (0·5″) Tetanisiren mit mässig starken Inductionsströmen. Fiel die Reizung in das refractäre Stadium, wie in Fig. 13 *c*, so erfolgte die reine Nervenwirkung, in den drei anderen Fällen mischten sich Extrasystolen und damit schwächende Wirkungen myogenen Ursprunges ein. Diese erklären die bei Vergleichung der vier Fälle auffallenden Abweichungen von der rein neurogenen Wirkung. Dass beispielsweise in *a* und *d* die Extrasystole viel niedriger ist als die erste der Reizung folgende spontane Systole in *c*, trotzdem letztere erheblich später nach der Reizung folgt als jene, erklärt sich daraus, dass in *a* und *d* der Extrasyostole eine spontane Systole unmittelbar vorausging, in *c* aber die erste gechwächte Contraction nach der gewöhnlich längeren Pause eintrat. In Fig. 13 *b* ist die erste geschwächte Systole, obschon sie nur sehr wenig später als in *a* und *d* der letzten spontanen folgt, doch erheblich grösser als jene beiden. Dies beruht theils auf dem bereits weiter gediehenen Abklingen der myogenen Schwächung, theils auch darauf, dass in *a* und *d* die Vagusreizung sich bereits bemerklich machte, da die Reizung hier der ersten Extrasystole um mehr als 0·5″, also länger als die Latenzzeit, in *b* aber nur um etwa 0·2″ vorausging, zu kurz also, um manifest werden zu können.

Ebenso wenig wie durch Extrasystolen in Folge directer Reizung der Vorkammern lässt sich der Verlauf der schwächenden Vaguswirkung durch Extrasystolen beeinflussen, die primär im Sinusgebiet ausgelöst und erst secundär auf dem gewöhnlichen Leitungswege von Vorkammerextrasystolen gefolgt wurden.

Hierfür liefert Fig. 14 ein Beispiel, in welcher der Vagus an der Herzwurzel tetanisch gereizt wurde (Nr. XVI. 15. VI. 1900, Bogen 1) und wirksame Stromschleifen die Hohlvenen, bezüglich den Sinus und auch den Vorhof, trafen. In *a* fällt der Reiz kurz vor Anfang der Si_s ein und löst eine Extrasystole des Sinusgebietes aus, zugleich aber, durch directe Reizung der Vorkammern, eine verfrühte A_s. In *b* und *c* fällt die Reizung in ein Stadium,

wo die Vorkammer noch für den Reiz refractär, das Sinusgebiet aber bereits wieder erregbar ist. Es folgt deshalb eine Extrasystole des Sinusgebietes und auf diese nach der gewöhnlichen Zeit von etwa 0·5″ eine Extrasystole der Vorkammern. Der schwächende Effect des Vagus äussert sich in allen drei Curven in der normalen Weise; die auffälligen Unterschiede zwischen *a*, *b* und *c* in Bezug auf Intensität und Extension der Wirkung rühren von der aus der Figur ersichtlichen, ungleichen Dauer des Tetanisirens her.

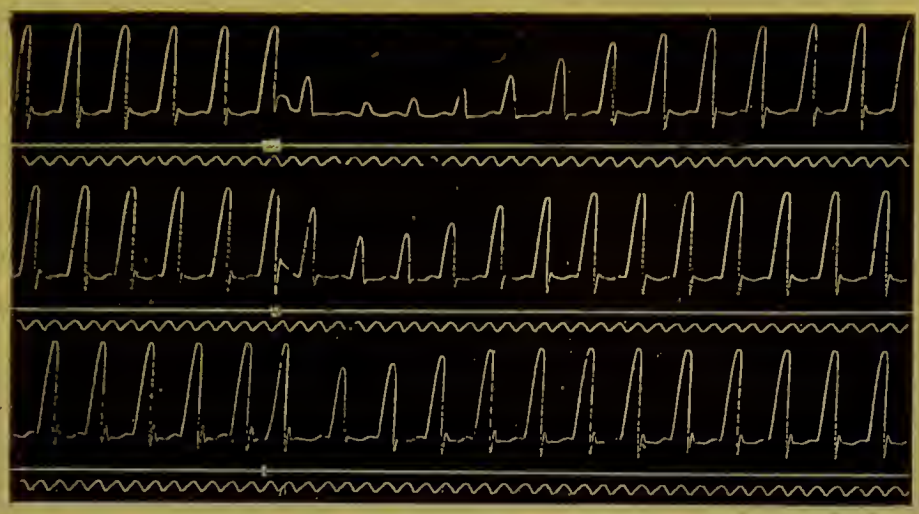

Fig. 14.

Nach den vorstehenden Versuchen herrscht somit, wie es scheint, eine äusserst einfache Beziehung zwischen den beiden Arten negativ-inotroper Wirkung, der myogenen und der neurogenen: die Grösse der Gesammtwirkung beider ist in allen Fällen in jedem Augenblicke die Summe der Wirkungen, welche jede einzelne der beiden im selben Augenblicke gehabt haben würde, wenn die andere nicht mit vorhanden gewesen wäre. Es findet also einfache Addition statt.

Die nächstliegende Erklärung für dies Verhalten würde sein, dass es sich in beiden Fällen von Schwächung um denselben elementaren Vorgang handelt. Dies ist jedoch mehr als unwahrscheinlich. Im einen Falle, bei der Systole, findet eine gesteigerte physiologische Verbrennung statt, im anderen, bei der Vaguswirkung, deutet nichts auf eine solche. Eher könnte man hier, auf Grund namentlich von Gaskell's elektrischen Beobachtungen, das Gegentheil, eine gesteigerte Assimilation annehmen. Es ist ferner die myogene Schwächung stets maximal, die neurogene wächst innerhalb weitester Grenzen mit der Reizstärke. Die erstere verschwindet sehr rasch, die letztere, auch wenn sie viel geringer ist, sehr viel langsamer. Während der myogenen Schwächung ist die Anspruchsfähigkeit der Muskelwand für directe elektrische Reize stets herabgesetzt, während der neurogenen häufig gleich-

zeitig erhöht — alles Thatsachen, welche zeigen, dass, wie die Veranlassung der Schwächung verschieden ist, so auch das Wesen der Schwächung in beiden Fällen verschieden sein muss. Nur insoweit wird man eine Uebereinstimmung anzunehmen berechtigt sein, als man annehmen darf, dass es sich in beiden um Wirkungen auf dieselben Zellen der Herzwand handelt.

Da die der Contraction folgende Schwächung unzweifelhaft in den Muskelzellen Ursache und Sitz hat, würde also auch die negativ-inotrope Wirkung der Vagusreizung in den Muskelzellen und nicht im intracardialen Nervenapparat wurzeln müssen. Wir würden damit also ein neues Argument zu Gunsten dieser schon aus anderen Thatsachen oben von uns abgeleiteten Vorstellung erhalten. Während aber bei der myogenen Schwächung die Abnahme der Leistungsfähigkeit der Muskelelemente in einer primären Aenderung, und zwar in gesteigerter Zersetzung und damit in Abnahme des krafterzeugenden Materials beruht, wird die vom Nerven aus erzeugte Abnahme der Leistungsfähigkeit indirect, auf dem einen oder anderen der oben (S. 448) angedeuteten Wege zu Stande kommen, nämlich entweder dadurch, dass ein je nach der Reizstärke grösserer oder kleinerer Theil des innerhalb der kleinsten Muskeltheilchen vorhandenen krafterzeugenden Materials der Erregung unzugänglich gemacht wird, oder — was aus verschiedenen Gründen weniger wahrscheinlich — dadurch, dass der Verkürzung entgegenwirkende mechanische Widerstände im Innern der Muskelzellen erzeugt werden. Es könnten sich auch beide Processe combiniren. Alle diese Vermuthungen werden weiterer Prüfung zu unterziehen sein.

Hierbei werden besondere Berücksichtigung verdienen einmal die Schiff-Rossbach'sche örtliche Lähmung der Ventrikelwand nach Berührung, sowie die von W. Biedermann[1] ausführlich studirten Lähmungen, welche bei Schliessung eines constanten elektrischen Stromes an der Anode, nach Oeffnung des Stromes an der Kathode, beim Herzen wie bei vielen anderen Muskeln erfolgen. Handelt es sich doch in diesen beiden Fällen wie beim Vagus um echte, primäre, negativ-inotrope Wirkungen auf die contractile Substanz. Und zwar lassen sich so mannigfache Punkte der Uebereinstimmung zwischen ihnen nachweisen, dass die Vermuthung, es möchten alle drei Processe im Wesen verwandt sein, wohl näherer Prüfung werth erscheint.

Es werden dann aber auch die wichtigen und noch viel zu wenig gewürdigten Erfahrungen heranzuziehen und weiter zu verfolgen sein, welche

[1] W. Biedermann, *Elektrophysiologie.* 1893. S. 220 u. ff. — Daselbst das Verzeichniss der Originalabhandlungen.

J. Pawlow[1] am Schliessmuskel von Anodonta, W. Biedermann[2] u. A. an den Scheerenmuskeln des Krebses gesammelt haben. In diesen Fällen hat man es, gerade wie beim Herzvagus — und wie ohne Zweifel auch bei der Wirkung der Vasodilatatoren — mit einer Einwirkung specifischer Nervenfasern direct auf die Muskelsubstanz zu thun. Ganglienzellen kommen hier überhaupt nicht in Betracht, da sie nachweislich nicht vorhanden sind.

---

[1] Joh. Pawlow, Wie die Muschel ihre Schale öffnet. Versuche und Fragen zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie. Pflüger's *Archiv.* Bd. XXXVII. 1885. S. 6—31. Taf. I.

[2] W. Biedermann, Ueber die Innervation der Krebsscheere. *Sitzungsber. der k. k. Akademie d. Wissensch.* 3. Abth. Wien 1887. Bd. XCV. S. 7—46. Taf. 3. — S. auch W. Biedermann, *Elektrophysiologie.* S. 526 u. ff.

Archiv für Anatomie und Physiologie.

Fortsetzung des von **Reil, Reil** und **Autenrieth, J. F. Meckel, Joh. Müller, Reichert** und **du Bois-Reymond** herausgegebenen Archives.

Herausgegeben von

Dr. Wilh. His, Prof. der Anatomie an der Universität Leipzig, und **Dr. Th. W. Engelmann,** Prof. der Physiologie an der Universität Berlin.

Vom **„Archiv für Anatomie und Physiologie"** erscheinen jährlich 12 Hefte mit Abbildungen im Text und Tafeln. 6 Hefte davon entfallen auf den anatomischen und 6 auf den physiologischen Theil.

Der Preis des Jahrganges ist 54 ℳ.

Auf die **anatomische** Abtheilung (Archiv für Anatomie und Entwickelungsgeschichte, herausgegeben von W. His) kann, ebenso wie auf die **physiologische** Abtheilung (Archiv für Physiologie, herausgegeben von Th. W. Engelmann) **separat** abonnirt werden. Der Preis der anatomischen Abtheilung beträgt für Einzelbezug 40 ℳ, der Preis der physiologischen Abtheiluug 26 ℳ.

Skandinavisches Archiv für Physiologie.

Herausgegeben von

Dr. Robert Tigerstedt,

o. ö. Professor der Physiologie an der Universität Helsingfors.

Das „Skandinavische Archiv für Physiologie" erscheint in Bänden von 5—6 Heften mit Abbildungen im Text und Tafeln. Der Preis des Bandes beträgt 22 ℳ.

Neurologisches Centralblatt.

Übersicht der Leistungen auf dem Gebiete der Anatomie, Physiologie, Pathologie und Therapie des Nervensystems einschliesslich der Geisteskrankheiten.

Herausgegeben von

Prof. Dr. E. Mendel in Berlin.

Monatlich erscheinen zwei Hefte. Preis des Jahrganges 24 ℳ. Gegen Einsendung des Abonnementspreises von 24 ℳ direkt an die Verlagsbuchhandlung erfolgt regelmässige Zusendung unter Streifband nach dem In- und Auslande.

Centralblatt für praktische Augenheilkunde.

Herausgegeben von

Prof. Dr. J. Hirschberg in Berlin.

Monatlich ein Heft. Preis des Jahrganges 12 ℳ; bei Zusendung unter Streifband direkt von der Verlagsbuchhandlung 12 ℳ 80 ₰.

Dermatologisches Centralblatt.

Internationale Rundschau auf dem Gebiete der Haut- und Geschlechtskrankheiten.

Herausgegeben von

Dr. Max Joseph in Berlin.

Monatlich eine Nummer. Preis des Jahrganges 12 ℳ. Der Jahrgang beginnt im Oktober.

Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten.

Herausgegeben von

Dr. R. Koch, Geh. Medicinalrath und Director des Institutes für Infectionskrankheiten zu Berlin, und **Dr. C. Flügge,** o. ö. Professor und Director des hygienischen Instituts der Universität Breslau.

Die *„Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten"* erscheint in Bänden von 30—35 Druckbogen mit Abbildungen und Tafeln, die in zwanglosen Heften zur Ausgabe gelangen. Die Verpflichtung zur Abnahme erstreckt sich auf einen Band. Einzelne Hefte sind nicht käuflich. Der Preis eines Bandes beträgt durchschnittlich 20 ℳ.